

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M/40237-PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 09051</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/09/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/09/1999</b>
Anmelder  <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 31 May 2001 (31.05.01)	
International application No. PCT/EP00/09051	Applicant's or agent's file reference M/40237-PCT
International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Priority date (day/month/year) 16 September 1999 (16.09.99)
Applicant WITTELER, Helmut et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
09 April 2001 (09.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Olivia TEFY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09051

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A01N59/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 027 613 A (BASF AG) 29 April 1981 (1981-04-29) cited in the application claims page 7, last paragraph -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2001

Date of mailing of the international search report

20/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Decorte, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0027613 A	29-04-1981	DE 2942179 A	07-05-1981
		AT 2107 T	15-01-1983
		CA 1158798 A	13-12-1983
		DE 3061514 D	03-02-1983
		JP 1509893 C	26-07-1989
		JP 56065006 A	02-06-1981
		JP 63060762 B	25-11-1988
		US 4402937 A	06-09-1983

---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09051

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A01N59/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 027 613 A (BASF AG) 29. April 1981 (1981-04-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 7, letzter Absatz -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Decorte, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0027613 A	29-04-1981	DE 2942179 A	07-05-1981
		AT 2107 T	15-01-1983
		CA 1158798 A	13-12-1983
		DE 3061514 D	03-02-1983
		JP 1509893 C	26-07-1989
		JP 56065006 A	02-06-1981
		JP 63060762 B	25-11-1988
		US 4402937 A	06-09-1983

---



**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M/40237-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09051	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Priority date (day/month/year) 16 September 1999 (16.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01N 59/12		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 April 2001 (09.04.01)	Date of completion of this report 23 July 2001 (23.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09051

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-14 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-12 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The present application pertains to a process for the preparation of polyvinylpyrrolidone iodine in aqueous solution, the solutions obtained using this process and the solid obtained therefrom and the use of the polyvinylpyrrolidone iodine prepared to produce disinfectants.

**1. Novelty (PCT Article 33(2))**

1.1 EP-A-0 027 613 discloses the preparation of aqueous polyvinylpyrrolidone-iodine solutions (examples). The concentrations of the PVP solutions used are below those specified in Claim 1 of the present application. Novelty within the meaning of PCT Article 33(2) may therefore be recognized.

1.2 The solutions prepared according to the process as per Claim 1 of the present application are, for example, characterized by reduced iodine loss. The subject matter of Claims 8-12 of the present application and of the dependent claims may therefore likewise be recognized as novel. The present application meets the requirements of PCT Article 33(2).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

The problem addressed by the application may be seen to consist in providing a process for the preparation of improved aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone iodine. The problem is solved by the process according to Claim 1 of the present application (see reference example). The available prior art does not suggest that an improved solution may be obtained by increasing the concentration of aqueous polyvinylpyrrolidone according to the formula indicated in Claim 1. Inventive step may therefore likewise be recognized. The requirements of PCT Article 33(3) are met.

3. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

The industrial applicability of Claims 1-12 is recognized.

THIS PAGE BLANK (11/15/07)



(6)

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>M/40237-PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/09051</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/09/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>16/09/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A01N59/12</b>		
Anmelder <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>09/04/2001</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>23.07.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Zellner, A</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8078  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-14                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-12                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                  Nr.:
- ☐ Zeichnungen,                Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

~~THIS PAGE BLANK~~

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09051

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt



Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod in wässriger Lösung, auf die durch dieses Verfahren erhaltenen Lösungen bzw. den daraus erhaltenen Feststoff sowie die Verwendung des dargestellten Polyvinylpyrrolidon-Iods zur Herstellung von Mitteln zur Desinfektion.

zu Punkt V

1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

- 1.1. Dokument EP-A-0 027 613 offenbart die Darstellung wässriger Polyvinylpyrrolidon-Iod Lösungen (Beispiele). Die Konzentrationen der verwendeten PVP Lösungen liegen unterhalb des von der im vorliegenden Anspruch 1 angegebenen Relation geforderten Wertes. Neuheit im Sinne des Art. 33(2) PCT kann somit anerkannt werden.
- 1.2. Die nach dem Verfahren gemäß vorliegendem Anspruch 1 dargestellten Lösungen zeichnen sich beispielsweise durch einen verringerten Iodverlust aus. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 8 bis 12 sowie der abhängigen Ansprüche kann somit ebenfalls als neu erachtet werden. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Die durch die vorliegende Anmeldung zu lösende technische Aufgabe kann in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Darstellung von verbesserten wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod Lösungen gesehen werden. Die Aufgabe wird durch das Verfahren gemäß vorliegendem Anspruch 1 gelöst (siehe Vergleichsbeispiel). Aus dem vorliegenden Stand der Technik lassen sich keine Hinweise darauf entnehmen, dass durch Erhöhung der Konzentration des wässrigen Polyvinylpyrrolidons gemäß der im vorliegenden Anspruch 1 angegebenen Formel eine verbesserte Lösung erhalten werden kann. Das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit kann somit ebenfalls anerkannt werden. Die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT werden erfüllt.

3. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Wird anerkannt für die Ansprüche 1 bis 12.

10  
11  
12  
13  
14

15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/19191 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A01N 59/12**

SANNER, Axel [DE/DE]; Lorsch Ring 2c, 67227  
Frankenthal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09051**

(74) Anwalt: **Kinzebach, Werner; Reitstötter, Kinzebach &  
Partner**, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. September 2000 (15.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): **CN, JP, RO, SI, US.**

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): **europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
199 44 464.1 16. September 1999 (16.09.1999) **DE**

**Veröffentlicht:**

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.*

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WITTELER, Helmut  
[DE/DE]; Birkenstrasse 9, 67259 Beindersheim (DE).**

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **METHOD FOR THE PRODUCTION OF POLYVINYLPIRROLIDONE-IODINE IN AN AQUEOUS SOLUTION**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYVINYLPIRROLIDON-IOD IN WÄSSRIGER LÖSUNG**

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of iodine polyvinylpyrrolidone in an aqueous solution, whereby an aqueous polyvinylpyrrolidone solution and at least 4.0 wt % of elemental iodine, in relation to the calculated solid content of polyvinylpyrrolidone, are mixed. The said invention is characterized in that at the time of mixing the concentration *c* of the aqueous polyvinylpyrrolidone solution, in relation to the total amount of polyvinylpyrrolidone and water, and the *K*-value of polyvinylpyrrolidone, have the following relationship:  $c > 100 \times [0.1 + 8 : (K + 5)]$  whereby *c* is given in wt % and the *K*-value according to Fikentscher ranges from 10 to 100. The invention also relates iodine polyvinylpyrrolidone solutions which are obtained according to said method. Solid iodine polyvinylpyrrolidone can be obtained after removal of water and other volatile components from an iodine polyvinylpyrrolidone solution. The invention further to the use of aqueous iodine polyvinylpyrrolidone solutions containing dissolved solid iodine polyvinylpyrrolidone for the production of disinfectants, weak disinfectants or for the treatment of wounds and for the production of wound coverings.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod in wässriger Lösung, wobei man eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung und wenigstens 4,0 Gew.-% elementares Iod, bezogen auf das als Feststoff gerechnete Polyvinylpyrrolidon, vermischt, dadurch gekennzeichnet, dass zum Zeitpunkt des Vermischens die Konzentration *c* des wässrigen Polyvinylpyrrolidons, bezogen auf die Gesamtmenge aus Polyvinylpyrrolidon und Wasser, und der *K*-Wert des Polyvinylpyrrolidons der folgenden Relation gehorcht:  $c > 100 \times [0,1 + 8 : (K + 5)]$ , wobei *c* in Gew.-% angegeben ist und der *K*-Wert nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 100 liegt, die Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind, festes Polyvinylpyrrolidon-Iod, das durch Entfernen des Wassers und anderer flüchtiger Bestandteile aus den wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen erhalten werden kann, die Verwendung der wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen des festen Polyvinylpyrrolidon-Iods zur Herstellung von Mitteln zur Desinfektion, Feindesinfektion oder zur Wundbehandlung sowie zur Herstellung von Wundauflagen.

WO 01/19191 A1



## Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod in wässriger Lösung

### 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod (PVP-Iod) in wässriger Lösung. Polyvinylpyrrolidon-Iod ist das Reaktionsprodukt von Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit elementarem Iod, das in steigendem Maße wegen seiner germiziden, bakteriziden, fungiziden und desinfizierenden Eigenschaften verwendet wird.

Verfahren zur Herstellung von PVP-Iod sind grundsätzlich bekannt. Die Herstellung erfolgt in der Regel durch Vermischen von Polyvinylpyrrolidon als Feststoff oder Lösung mit Iod oder Iod-Verbindungen. Problematisch ist jedoch die Herstellung von PVP-Iod mit guter Stabilität bei guter Verfügbarkeit des enthaltenen Iods.

Maß für die Stabilität eines PVP-Iods ist zum einen der Verteilungskoeffizient (VK) des Iods zwischen einer wässrigen PVP-Iod-Lösung und Heptan. Dieser wird gemäß US-A-3,028,300 durch einmütiges intensives Schütteln einer Iodlösung mit einem verfügbaren Iodgehalt von 1,0 % mit Heptan bei 25 °C bestimmt und liegt bei einer hinreichend festen Bindung zwischen Polyvinylpyrrolidon und Iod bei etwa 200 und darüber. Zum anderen wird als Maß für die Stabilität, insbesondere die Lagerstabilität des PVP-Iods der Iodverlust, d. h. die prozentuale Abnahme des verfügbaren Iods, beim Erwärmen über einen definierten Zeitraum bestimmt.

Eine wichtige Kenngröße für die Stabilität von PVP-Iod ist das Iod:Iodid-Verhältnis. Bei einem Iod:Iodid-Verhältnis von etwa 2:1 ist in der Regel die Verbindung von PVP und Iod so stark, dass kein Iodgeruch mehr wahrnehmbar ist und ein um den Gasraum über der Probe eingebrachtes feuchtes Kaliumiodid-Stärkepapier nicht gefärbt wird.

Eine Reihe von Publikationen, z. B. die DE-PS-10 37 075, die US-A-2,900,305, die US-A-2,826,532, die US-A-3,028,300, die US-A-3,898,326 und die DE-AS-24 39 197, beschreiben Maßnahmen, die PVP-Iod mit verbesserten Eigenschaften bereitstellen sollen. Die vorgenannten Verfahren führen jedoch entweder zu PVP-Iod-Komplexen mit unbefriedigender Stabilität oder benötigen für die Ausbildung einer hinreichend festen Bindung zwischen PVP und Iod eine sogenannte Temperung, d. h. ein anschließendes Erhitzen des

zuvor gebildeten PVP-Iods auf Temperaturen von 70 bis 90 °C, die in der Regel über 10 Stunden, in den meisten Fällen im Bereich von 20 bis 64 Stunden dauert. Zur Erreichung akzeptabler Herstellungszeiten muss das Tempern bei vergleichsweise hohen Temperaturen, d. h. oberhalb von 70 °C durchgeführt werden. Das Tempern pulverförmigen PVP-Iods ist technisch sehr aufwendig, da das Pulver bei diesen Temperaturen stark zum Verklumpen neigt. Wird das Tempern dagegen in wässriger Lösung durchgeführt, beobachtet man bei den erforderlichen Temperaturen in der Regel einen hohen Iodverlust durch Bildung eines Bodensatzes und/oder durch Sublimation.

Die DE-A-25 40 170 beschreibt die Verwendung eines Polyvinylpyrrolidon und Alkali-Iodiden als Iodionen liefernde Verbindung, die ohne langes Tempern zu PVP-Iod befriedigender Stabilität führen. Die resultierenden PVP-Iod-Lösungen dürfen jedoch wegen ihres Aschegehaltes nicht für pharmazeutische Präparate verwendet werden.

Die EP-A-027 613 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von PVP-Iod, wobei man PVP, elementares Iod und eine die Iodidbildung beschleunigende Verbindung in wässriger Lösung umsetzt. Die Gesamtreaktionszeit, d. h. die als Reaktionszeit bezeichnete und die zum Tempern benötigte Zeit, liegt trotz des Einsatzes der die Iodidbildung beschleunigenden Verbindung im Bereich von 7 bis 32 Stunden, wobei auch nach diesem Verfahren eine Gesamtreaktionszeit von mindestens 14 Stunden notwendig ist, um einen Iodverlust von unter etwa 7 % zu erreichen. Als PVP-Lösungen werden solche mit einer Konzentration von 50 Gew.-% und einem K-Wert von 13, einer Konzentration von 40 Gew.-% und einem K-Wert von 17 und einer Konzentration von 30 Gew.-% und einem K-Wert von 32 eingesetzt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren bereitzustellen, das eine einfache und schnelle Herstellung von PVP-Iod, ausgehend von elementarem Iod, ermöglicht. Darüber hinaus soll PVP-Iod bereitgestellt werden, das eine verbesserte Stabilität, insbesondere verbesserte Lagerstabilität, aufweist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein Verfahren gelöst, bei dem das Polyvinylpyrrolidon in wässriger Lösung mit einer hohen Konzentration und vorzugsweise einem hohen K-Wert unter Verwendung von elementarem Iod zu Polyvinylpyrrolidon-Iod umgesetzt wird. Dabei war es überraschend, dass beim Einsatz von Polyvinylpyrrolidon-Lösungen in den erfindungsgemäßen Konzentrationen sich die Reaktionszeiten deutlich verkürzen und das gebildete PVP-Iod einen deutlich verringerten Iodverlust zeigt. Insbesondere war es

überraschend, dass die PVP- und PVP-Iod-Lösungen auch bei hohen Konzentrationen und hohen K-Werten eine vergleichsweise niedrige Viskosität und keine oder nur geringe Viskositätssteigerungen während des Verfahrens zeigen, so dass eine einfache Durchführung des Verfahrens gewährleistet ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod in wässriger Lösung, wobei man eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung und wenigstens 4,0 Gew.-% elementares Iod, bezogen auf das als Feststoff gerechnete Polyvinylpyrrolidon, vermischt, dadurch gekennzeichnet, dass zum Zeitpunkt des Vermischens die Konzentration  $c$  des wässrigen Polyvinylpyrrolidons, bezogen auf die Gesamtmenge aus Polyvinylpyrrolidon und Wasser, und der K-Wert des Polyvinylpyrrolidons der folgenden Relation gehorcht:

$$c > 100 \times [0,1 + 8 : (K + 5)]$$

wobei  $c$  in Gew.-% angegeben ist und der K-Wert nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 100 liegt. Die Konzentration  $c$  bezieht sich daher nur auf das Verhältnis von Polyvinylpyrrolidon zu Wasser.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen und das aus diesen durch Entfernen des Wassers und anderer flüchtiger Bestandteile erhältliche feste PVP-Iod weisen vorzugsweise ein Iod:Iodid-Verhältnis von etwa 2:1 und einen Verteilungskoeffizienten (VK), bestimmt gemäß US-A-3,028,300, im Bereich von 190 bis 250 auf. Das erfindungsgemäß erhältliche PVP-Iod weist vorzugsweise einen Iodverlust von  $< 6 \%$ , bevorzugt  $< 5 \%$  und besonders bevorzugt  $< 4 \%$  auf, bestimmt an wässrigen Lösungen mit einem Gehalt an verfügbarem Iod von  $1,0 \%$  nach 15 Stunden Lagerung bei  $80^\circ\text{C}$ .

In der oben angegebenen Relation stellt die Konzentration  $c$  eine vom K-Wert des eingesetzten Polyvinylpyrrolidons abhängige Mindestkonzentration der erfindungsgemäß zu verwendenden Lösungen dar. Vorzugsweise liegt die maximale Konzentration  $c$  der Polyvinylpyrrolidon-Lösung während des erfindungsgemäßen Verfahrens unterhalb von  $90 \text{ Gew.}\%$ , bevorzugt unter  $85 \text{ Gew.}\%$  und besonders bevorzugt unter  $80 \text{ Gew.}\%$ .

Bevorzugt gehorcht die Konzentration  $c$  des wässrigen Polyvinylpyrrolidons, bezogen auf die Gesamtmenge aus Polyvinylpyrrolidon und Wasser, und der K-Wert des Polyvinylpyrrolidons zum Zeitpunkt des Vermischens der Relation  $c > 100 \times [0,1 + 8 : (K + 2)]$

Der K-Wert nach Fikentscher stellt ein Maß für das Molekulargewicht des Polyvinylpyrrolidons dar und wird gemäß H. Fikentscher, Cellulose-Chemie, 13, 38-64 und 71-74 (1932) als 1 gew.-%ige Lösung in Wasser bestimmt.

5

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind Polyvinylpyrrolidone mit K-Werten im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 20 bis 50 und besonders bevorzugt 25 bis 50, z. B. etwa 30 oder etwa 40 geeignet. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können jedoch auch vor-  
10 teilhaft Polyvinylpyrrolidone mit größeren K-Werten verarbeitet werden, z.B. Polyvinylpyrrolidone mit K-Werten von etwa 70 oder etwa 85.

- Polyvinylpyrrolidone mit K-Werten im Bereich von 10 bis 20 werden  
15 vorzugsweise in einer Konzentration c im Bereich von 65 bis 90 Gew.-%, besonders bevorzugt 70 bis 85 Gew.-%, im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt. Polyvinylpyrrolidone mit K-Werten im Bereich von > 20 bis 27 werden vorzugsweise in einer Konzentration c von 43 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 45 bis 70  
20 Gew.-%, im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt. Vorzugsweise setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren eine Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert > 27 und einem Polyvinylpyrrolidon-Gehalt von > 35 Gew.-% ein. Polyvinylpyrrolidone mit einem K-Wert im Bereich von 28 bis 50, z. B. etwa 30  
25 oder etwa 40, werden bevorzugt in einer Konzentration c von 36 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 42 bis 65 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 45 bis 55 Gew.-%, z. B. etwa 45 Gew.-%, eingesetzt. Polyvinylpyrrolidone mit einem K-Wert im Bereich von > 50 bis 100, z. B. etwa 60, etwa 70 oder etwa 90, werden bevorzugt in  
30 einer Konzentration c von 18 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 19 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 20 bis 35 Gew.-%, z. B. etwa 25 Gew.-%, eingesetzt.

- Das im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Polyvinylpyrrolidon kann grundsätzlich auf beliebigem Weg erhalten werden. Für  
35 das erfindungsgemäße Verfahren geeignetes Polyvinylpyrrolidon kann beispielsweise durch Polymerisation in einem organischen Lösungsmittel, wie Isopropanol oder Toluol, unter Verwendung von Radikalbildnern, insbesondere organischen Per-Verbindungen, z. B.  
40 Dialkylperoxiden, oder Azoverbindungen, z. B. AIBN, hergestellt und gegebenenfalls anschließend einer Nachbehandlung, z. B. einer Wasserdampfdestillation, unterworfen werden. Das Polyvinylpyrrolidon kann beispielsweise auch durch radikalische Polymerisation in Wasser, gegebenenfalls im Gemisch mit organischen Lösungsmitteln in Gegenwart von wasserlöslichen Radikalbildnern, z. B. Wasserstoffperoxid oder Natriumperoxodisulfat, hergestellt werden.  
45 Eine Reihe von Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon

sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, beschrieben.

- 5 Geeignet für das erfindungsgemäße Verfahren sind auch Polyvinylpyrrolidone, die nach der Polymerisation einem Hydrierungsprozess unterzogen werden. Dabei erfolgt die Hydrierung des Polyvinylpyrrolidons nach den üblichen, bekannten Verfahren. Eine Hydrierung mit Wasserstoff ist beispielsweise in der US-A-2,914,516 be-
- 10 schrieben. Ebenfalls geeignet sind Polyvinylpyrrolidone, die mit komplexen Hydriden behandelt wurden, die beispielsweise in der EP-A-027 613 beschrieben sind.

Die in der DE-AS-28 18 767, EP-A-027 613 beschriebenen Polyvinylpyrrolidone, die Verfahren zu ihrer Herstellung und geeignete Re-

15 aktanden und Reaktionsbedingungen können analog auch zur Herstellung der erfindungsgemäß eingesetzten, hochkonzentrierten Polyvinylpyrrolidon-Lösungen eingesetzt werden. Auf diese beiden Schriften wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

- 20 Als weitere Iodquellen können neben elementarem Iod Iodide oder sonstige Iod liefernde Verbindungen eingesetzt werden, wobei, bezogen auf das als Feststoff gerechnete Polyvinylpyrrolidon, wenigstens 4,0 Gew.-%, insbesondere wenigstens 6,0 Gew.-% und be-
- 25 sonders bevorzugt wenigstens 8,0 Gew.-% elementares Iod eingesetzt werden. In der Regel wird das elementare Iod in einer Menge im Bereich von 5 bis 35 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-% und insbesondere 15 bis 25 Gew.-%, z. B. etwa 20 Gew.-%, eingesetzt. Als weitere Iodquellen geeignete Verbindungen sind beispielsweise
- 30 Jodwasserstoff, Alkali- und Erdalkaliiodide, insbesondere Alkaliiodide, z. B. Natriumiodid und Kaliumiodid, Polyiodide, insbesondere Alkalimetallpolyiodide, Ammoniumiodide, insbesondere Tetraalkylammoniumiodide, z. B. Tetramethylammoniumiodid, Phosphortriiodid, und organische Säureiodide, z. B. Acetyliodid.
- 35 Vorzugsweise wird wenigstens 50 %, insbesondere wenigstens 75 % und besonders bevorzugt wenigstens 90 %, des im Polyvinylpyrrolidon-Iod enthaltenen Iods in Form von elementarem Iod eingesetzt. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als Iodquelle ausschließlich elementares Iod einge-
- 40 setzt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren können die Reaktanden, d. h. Iod, Polyvinylpyrrolidon und gegebenenfalls Reduktionsmittel sowie gegebenenfalls Hilfsstoffe, unabhängig voneinander in Sub-

45 stanz, in Suspension oder Lösung zusammengegeben werden. Das Ver-

mischen der Reaktanden zur Bildung des PVP-Iods wird bei einer Konzentration c, wie oben definiert, durchgeführt.

Beispielsweise kann beim erfindungsgemäßen Verfahren das Iod und  
5 gegebenenfalls weitere Iodquellen in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser, vorgelegt und gegebenenfalls erwärmt werden. Anschließend wird das Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise als wässrige Lösung, zugegeben und das Reaktionsgemisch vermischt. Das Vermischen der Reaktanden kann bei der gleichen Temperatur wie  
10 die Zugabe des Polyvinylpyrrolidons oder bei einer anderen, vorzugsweise einer höheren, Temperatur erfolgen.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise das Polyvinylpyrrolidon als wässrige Lösung vorgelegt und gegebenenfalls erwärmt. Anschließend wird Iod und gegebenenfalls weitere Iodquellen zugegeben und das Reaktionsgemisch vermischt. Die Zugabe des Iods und gegebenenfalls der weiteren Iodquellen kann auf einmal, in mehreren Portionen oder kontinuierlich erfolgen. Das Vermischen kann bei der gleichen Temperatur wie die Zugabe des Iods  
20 und gegebenenfalls der weiteren Iodquellen oder bei einer anderen, vorzugsweise einer höheren, Temperatur erfolgen.

Die Zugabe des Iods und gegebenenfalls der weiteren Iodquellen kann in Substanz, als Suspension oder Lösung, z. B. in Wasser  
25 oder organischen Lösungsmitteln, erfolgen.

Vorzugsweise wird wenigstens das Vermischen der Reaktanden, insbesondere des Polyvinylpyrrolidons und des Iods, bei einer Temperatur oberhalb von 50 °C durchgeführt.

30 Wenn das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt wird, kann die Zugabe ganz oder teilweise durch Vorvermischen von Reduktionsmittel und PVP und/oder durch Zugabe von Reduktionsmittel zur Vorlage und/oder durch Zugabe von Reduktionsmittel während des Vermischens erfolgen.  
35

Unter Vermischen oder Mischen ist im Rahmen dieser Erfindung ein Vermengen oder Homogenisieren zu verstehen, das den Kontakt der zu vermischenden Komponenten, hier auch als Reaktanden bezeichnet, erhöhen und damit eine gleichmäßige und/oder rasche  
40 Bildung des gewünschten Produktes ermöglichen soll. Durch das Vermischen kann ein möglichst homogenes Gemisch erzeugt und/oder eine chemische Reaktion eingeleitet oder beschleunigt werden.



Methoden, die ein Vermischen bewirken können sind beispielsweise Rühren; Schütteln, das Eindüsen von Gasen oder Flüssigkeiten und das Bestrahlen mit Ultraschall.

- 5 Geeignete Verfahren und Vorrichtungen, die ein Vermischen oder Mischen bewirken, sind dem Fachmann bekannt. Geeignete Mischvorrichtungen sind beispielsweise solche, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Her-
- 10 stellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag 1986. Geeignete Mischapparaturen sind beispielsweise Rührkessel, dynamische und statische Mischer, einwellige Rührwerke, beispielsweise Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere
- 15 PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie Misch-/Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTP der Firma List und Reaktotherm der Fa. Krauss-Maffei), Doppelmuldenknetter, Trogmischer und Stempelknetter (Innenmischer), Extruder, z. B. die ZKS-Modelle der Fa. Werner & Pfleiderer, sowie Rotor-Stator-Systeme, z. B. Dispax der Fa. Ika.
- 20 Geeignete Extruder sind beispielsweise Einschneckenmaschinen, kämmende Schneckenmaschinen oder auch Mehrwellenextruder, insbesondere Zweischneckenextruder, z. B. gleichsinnig oder gegensinnig drehende Zweischneckenextruder. Vorzugsweise werden Mischvorrichtungen verwendet, die beheizbar sind.

25

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 110 °C, bevorzugt im Bereich von 20 bis 105 °C durchgeführt. Vorzugsweise beträgt die Reaktionszeit beim erfindungsgemäßen Verfahren 20 Minuten bis 20 Stunden, vor-
- 30 zugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden und besonders bevorzugt 1 Stunde bis 6,5 Stunden. Im Sinne dieser Erfindung ist Reaktionszeit als die Zeit zwischen dem ersten Kontakt von einer Iodquelle mit Polyvinylpyrrolidon in wässriger Lösung bis zum Vorliegen einer stabilen PVP-Iod-Lösung zu verstehen. Unter einer
- 35 stabilen PVP-Iod-Lösung ist im Rahmen dieser Erfindung vorzugsweise eine PVP-Iod-Lösung zu verstehen, die einen Iodverlust in den vorstehend genannten Grenzen, bestimmt nach den vorgenannten Methoden, aufweist.

- 40 Vorzugsweise erwärmt man beim erfindungsgemäßen Verfahren das Gemisch über einen Zeitraum von 30 Minuten bis 15 Stunden, insbesondere 60 Minuten bis 12 Stunden und besonders bevorzugt 60 Minuten bis 6,5 Stunden auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 110 °C, insbesondere 70 bis 105 °C und ganz besonders bevorzugt im
- 45 Bereich von 85 bis 100 °C.

Das Vermischen kann auch in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt werden. Geeignete Reduktionsmittel sind insbesondere solche, die in der Lage sind, die Iodidbildung aus elementarem Iod zu beschleunigen. Besonders geeignet sind solche Verbindungen, die nach der Reaktion mit Iod neben dem Iodid und gegebenenfalls Wasser ausschließlich flüchtige Stoffe, wie z. B. Kohlendioxid oder Stickstoff, bilden. Vorzugsweise ist das Reduktionsmittel ausgewählt unter Ameisensäure, Oxalsäure, den Estern und Salzen der Ameisen- und der Oxalsäure sowie den Amiden der Kohlensäure, der Ameisensäure und der Oxalsäure.

Besonders geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Ammoniumcarbaminat, Harnstoff, Ammoniumformiat, Formamid, Ammoniumoxalat, Oxamidsäure und Oxamid. Besonders bevorzugt sind Oxalsäure und Ameisensäure sowie ihre Amide und Ammoniumsalze. Ganz besonders bevorzugt sind Oxalsäure und Ameisensäure, die bei der Reaktion mit Iod neben Iodwasserstoff nur noch Kohlendioxid bilden.

Die Menge an Reduktionsmittel wird in der Regel so bemessen, dass bei vollständiger Umsetzung 1/5 bis 2/5, bevorzugt etwa 1/3, des zugesetzten Iods zu Iodid umgesetzt wird. Die Menge liegt daher, berechnet auf das eingesetzte Iod, je nach Art des Zusatzes zwischen 2 und 30 Gew.-%, bevorzugt 4 und 22 Gew.-%.

Vorzugsweise werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen hergestellt, die einen Gehalt an verfügbarem Iod, d. h. mit Thiosulfat titrierbares Iod, im Bereich von 2 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 4 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 7,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von PVP-Iod, gerechnet als Feststoff aufweisen. Die mit diesem Verfahren erhaltenen PVP-Iod-Lösungen lassen sich praktisch beliebig verdünnen oder aufkonzentrieren, z. B. bis zu festem PVP-Iod.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll im Folgenden anhand einiger Ausführungsformen näher erläutert werden:

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise so durchgeführt werden, dass man Wasser und gegebenenfalls Reduktionsmittel vorlegt, Iod und gegebenenfalls weitere Iodquellen hinzufügt und anschließend unter Rühren PVP-Lösung zugibt. Vorzugsweise wird nach Zugabe des Iods bzw. der Iodquellen das wässrige iodhaltige Reaktionsgemisch heftig vermischt, z. B. 10 Minuten bis 120 Minuten, bevor man die PVP-Lösung zugesetzt. Vorzugsweise wird das Reaktionsgemisch nach der Zugabe der PVP-Lösung innerhalb von 10 Minuten bis 2 Stunden, z. B. etwa 1 Stunde, auf 70 bis 100 °C, z.

B. etwa 90 °C, erwärmt und anschließend 2 bis 10 Stunden weiter vermischt.

- In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens legt man die Polyvinylpyrrolidon-Lösung und gegebenenfalls Reduktionsmittel vor, erwärmt auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 110 °C, bevorzugt 70 bis 105 °C und besonders bevorzugt auf eine Temperatur von etwa 85 °C oder etwa 100 °C, gibt bei dieser Temperatur elementares Iod und gegebenenfalls weitere Iodquellen zu und vermischt die Reaktanden 2 bis 12 Stunden, vorzugsweise 2,5 bis 10 Stunden und besonders bevorzugt 3 bis 6,5 Stunden. Die Zugabe des elementaren Iods und gegebenenfalls der weiteren Iodquellen kann in einer Portion, in 2 bis 15 Portionen, beispielsweise 5 oder 10 Portionen, oder kontinuierlich erfolgen. Wenn das Iod bzw. die Iodquellen in mehreren Portionen oder kontinuierlich zugegeben werden, erfolgt die Zugabe vorzugsweise über einen Zeitraum von 20 bis 90, vorzugsweise 30 bis 70 und besonders bevorzugt 40 bis 60 Minuten.
- In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens legt man eine PVP-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert > 27 und einer Konzentration c von etwa 45 Gew.-% und ein Reduktionsmittel, vorzugsweise Ameisensäure, vor und gibt anschließend elementares Iod in mehreren Portionen, vorzugsweise etwa 10 gleichen Portionen zu, wobei der Abstand zwischen den einzelnen Portionen einige Minuten, vorzugsweise etwa 5 bis 10 Minuten beträgt. Die Zugabe des Iods kann im Bereich der Raumtemperatur, z.B. etwa 25 °C, oder zu der auf eine Temperatur im Bereich von 40 bis 100 °C, z.B. etwa 50 °C oder etwa 85 °C, erwärmten Vorlage erfolgen. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 2 bis 6 Stunden bei einer Temperatur im Bereich von 70 bis 100 °C, z. B. etwa 85 °C, vermischt. Anschließend kann das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser verdünnt werden, beispielsweise auf einen Feststoffgehalt im Bereich 5 bis 40 Gew.-%, wie etwa 20 Gew.-% oder etwa 30 Gew.-%.

Die nach diesem Verfahren erhältlichen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen weisen vorzugsweise ein Gehalt an verfügbarem Iod von wenigstens 4 Gew.-% auf, bezogen auf das Polyvinylpyrrolidon-Iod, gerechnet als Feststoff.

Die erfindungsgemäß hergestellten PVP-Iod-Lösungen können direkt auf die übliche Art, z. B. unter Zugabe von weiteren Hilfsstoffen, beispielsweise Tensiden, zu für den Verbraucher bestimmten Endprodukten formuliert werden. Diese Lösungen haben im Allgemei-

nen eine Gesamtkonzentration von 10 bis 50 Gew.-% an Feststoffen.

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Polyvi-  
5 nylpyrrolidon-Iod-Lösung, erhältlich nach einem wie vorstehend  
beschriebenen Verfahren. Die erfindungsgemäßen PVP-Iod-Lösungen  
weisen vorzugsweise ein Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von  
25 bis 90 und insbesondere 25 bis 35 und einen Feststoffgehalt an  
PVP-Iod im Bereich von 25 bis 55 Gew.-%, insbesondere 30 bis 50  
10 Gew.-% auf. Vorteilhaft weisen die erfindungsgemäßen PVP-Iod-Lö-  
sungen einen Iodverlust von kleiner als 4 %, bestimmt nach 15h  
bei 80 °C, und einen Gehalt an freiem Iod (flüchtigem Iod) von  
kleiner 2 ppm auf.
- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine festes  
Polyvinylpyrrolidon-Iod, erhältlich durch Entfernen des Wassers  
und anderer flüchtiger Bestandteile aus einer wässrige Polyvinyl-  
pyrrolidon-Iod-Lösung, wie zuvor definiert.
- 20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung  
einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung oder von festem  
Polyvinylpyrrolidon-Iod, wie zuvor definiert, zur Herstellung von  
Mitteln zur Desinfektion, Feindesinfektion oder zur Wundbehand-  
lung sowie zur Herstellung von Wundauflagen.
- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Feindesin-  
fektionsmittel, enthaltend eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Iod-  
Lösung oder festes Polyvinylpyrrolidon-Iod, wie vorstehend be-  
schrieben.
- 30 Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäß erhältlichen Polyvinyl-  
pyrrolidon-Iod-Lösung ist, dass diese direkt als Lösung einge-  
setzt werden können und nicht erst das PVP-Iod aus der wässrigen  
Lösung isoliert werden muss, da die erfindungsgemäß hergestellten  
35 PVP-Iod-Lösungen in vorteilhaft hohen Konzentrationen anfallen.  
Daher müssen diese in der Regel nicht aufwendig aufkonzentriert  
werden, sondern können, gegebenenfalls nach Verdünnen, direkt zu  
gebrauchsfertigen PVP-Lösungen formuliert werden. Die hohe Kon-  
zentration der erfindungsgemäß hergestellten PVP-Iod-Lösungen ist  
40 auch vorteilhaft, wenn daraus durch Entfernen des Wassers und an-  
derer flüchtiger Bestandteile festes Polyvinylpyrrolidon-Iod,  
beispielsweise Polyvinylpyrrolidon-Iod-Pulver oder -Granulate,  
hergestellt werden sollen, da weniger flüchtige Bestandteile,  
insbesondere Wasser, entfernt werden müssen. Die nach diesem Ver-  
45 fahren erhältlichen neuen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösungen besit-  
zen überraschenderweise trotz der verringerten Reaktionszeit eine

höhere Stabilität als herkömmliche Lösungen, wie insbesondere aus einem Iodverlust < 5 % ersichtlich ist.

Festes PVP-Iod kann gewünschtenfalls aus den erfindungsgemäß erhaltenen PVP-Iod-Lösungen erhalten werden, beispielsweise durch Ausfällen des PVP-Iods aus der Lösung und gegebenenfalls anschließendes Abfiltrieren, oder durch einen Trockenprozess, beispielsweise durch Gefriertrocknung, Walzentrocknung, Sprühtrocknung oder Sprühgranulierung.

10

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken. Die K-Werte wurden nach H. Fikentscher (siehe oben) bestimmt. Die Bestimmung des Iodverlustes (JV) erfolgte durch 15-stündige Lagerung einer wässrigen PVP-Iod-Lösung mit einem Gehalt an verfügbarem Iod von 1 % bei einer Temperatur von 80 °C. Der Verteilungskoeffizient (VK) wurde gemäß US-A-3,028,300 durch 1-minütiges intensives Schütteln von 1,0 ml einer wässrigen PVP-Iod-Lösung mit einem verfügbaren Iodgehalt von 1,0 % mit 25 ml Heptan in einem verschlossenen Glaskolben in einem thermostatisierten Heizbad von 25 °C bestimmt. Nach einigen Minuten Stehen wurden die beiden Phasen getrennt und der Iodgehalt der wässrigen Phase durch Titration mit Natriumthiosulfat und der Iodgehalt der Heptanphase spektralphotometrisch bestimmt. Die Berechnung erfolgte gemäß folgender Gleichung:

25

$$VK = \frac{\text{mg Iod in H}_2\text{O-Phase}}{\text{mg Iod in Heptan}} \times \frac{\text{ml Heptan (25)}}{\text{ml H}_2\text{O-Phase (1)}}$$

### 30 Beispiele

Die analytischen Daten des Vergleichsbeispiels (VB1) und der erfindungsgemäßen Beispiele (B2 bis B9) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

35

#### Vergleichsbeispiel 1

In einem Rührreaktor wurden 1140 g einer 17,5 gew.-%igen Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit K-Wert 30 und 1,86 g Ameisensäure vorgelegt. Anschließend wurden unter Rühren 35 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren auf 70 °C erwärmt und weitere 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wies eine uneinheitliche Viskosität aufgrund von Verbackungen auf.

## Beispiel 2

In einem Rührkessel wurden 733 g Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert von 30 und einer Konzentration c von 45 Gew.-% und 3,72 g Ameisensäure vorgelegt und auf 100 °C erwärmt. Anschließend wurden unter Rühren 70 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Danach wurde weitere 10 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30,0 Gew.-% verdünnt.

## Beispiel 3

In einem Rührkessel wurden 1,369 kg Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert von 30 und einer Konzentration c von 45 Gew.-% und 6,95 g Ameisensäure vorgelegt und unter Rühren auf 85 °C erwärmt. Anschließend wurden unter Rühren 131 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch noch 7,5 Stunden bei 85 °C gerührt und anschließend mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30 Gew.-% verdünnt.

## Beispiel 4

In einem Rührkessel wurden 733 g Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert von 30 und einer Konzentration c von 45 Gew.-% und 3,72 g Ameisensäure vorgelegt und auf 85 °C erwärmt. Anschließend wurden unter Rühren 70 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Danach wurde weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30,0 Gew.-% verdünnt.

## Beispiel 5

Beispiel 5 wurde analog zu Beispiel 4 in einer Technikumsanlage mit einem Scale-up-Faktor von 130 durchgeführt.

## Beispiel 6

Beispiel 6 wurde analog Beispiel 4 durchgeführt, jedoch wurde nach Beendigung der Iodzugabe 6 Stunden bei 90 °C gerührt.

## Beispiel 7

In einem Rührkessel wurden 733 g Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert von 30 und einer Konzentration c von 45 Gew.-% und 3,72 g Ameisensäure vorgelegt und auf 85 °C erwärmt. Anschließend wurden unter Rühren 70 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Danach wurde weitere 6 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30,0 Gew.-% verdünnt.

tion c von 45 Gew.-% und 3,72 g Ameisensäure vorgelegt und unter Rühren auf 50 °C erwärmt. Anschließend wurden unter Rühren 70 g elementares Iod in 10 gleichen Portionen in Abständen von etwa 5 Minuten zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren 5 rasch auf 85 °C erwärmt, weitere 6 Stunden bei 85 °C gerührt und anschließend mit Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30 Gew.-% verdünnt.

#### Beispiel 8

10

Beispiel 8 wurde analog Beispiel 7 durchgeführt, jedoch erfolgte die Iod-Zugabe bei 25 °C und es wurde nur 4 Stunden bei 85 °C gerührt.

#### 15 Beispiel 9

Beispiel 8 wurde analog Beispiel 8 durchgeführt, jedoch wurde nur 3 Stunden bei 85 °C gerührt.

20 Bei keinem der erfindungsgemäßen Beispiele B2 bis B9 wurde die Bildung eines Bodensatzes beobachtet. Die erfindungsgemäßen Beispiele B2 bis B9 wiesen alle Verteilungskoeffizienten VK im Bereich von etwa 200 oder darüber auf und erfüllten die Spezifikationen für die Verwendung in Pharmazeutika.

25

3010/sg

30

35

40

45

Tabelle 1:

	PVP-Lösung			Red.- Mittel <sup>1)</sup> [g]	Iod [kg]	Reakti- onstem- peratur <sup>2)</sup> [°C]	Reakti- onszeit [Stun- den]	PVP-Iod-Lösung			
	Menge [kg]	C [Gew.-%]	K- Wert					FS vor verdün- nen <sup>3)</sup>	FS nach verdün- nen <sup>3)</sup>	Verf. Iod <sup>4)</sup> [Gew.-%]	Iod-Ver- lust <sup>5)</sup> [Gew.-%]
VB1	1,140	17,5	30	1,86	0,035	25 / 70	21	19,6	-	9,68	4,38
B2	0,733	45	30	3,72	0,070	100	11	ca. 50	30,0	10,0	4,8
B3	1,369	45	30	6,95	0,131	100	8,5	ca. 50	30,0	10,9	4,6
B4	0,733	45	30	3,72	0,070	85	7	ca. 50	30,0	11,9	1,7
B5 <sup>6)</sup>	178,1	45	30	903	17,03	85	7	ca. 50	29,5	10,8	3,6
B6	0,733	45	30	3,72	0,070	85 / 90	7	ca. 50	30,2	11,4	2,6
B7	0,733	45	30	3,72	0,070	50 / 85	7	ca. 50	29,9	11,6	2,6
B8	0,733	45	30	3,72	0,070	25 / 85	5	ca. 50	29,9	12,25	3,3
B9	0,733	45	30	3,72	0,070	25 / 85	4	ca. 50	30,3	11,86	3,4

1) Ameisensäure, 100%ig

2) Bei Angabe zweier Werte bezieht sich der erste Wert auf die Temperatur bei der Iod-Zugabe

3) FS steht für den Feststoffgehalt in Gew.-%

4) Bestimmt durch Titration mit Thiosulfat

5) Bestimmt nach 15-stündigem erwärmen einer 1%-tigen Lösung auf 80 °C

6) Technikums-Versuch



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Iod in  
5 wässriger Lösung, wobei man eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung und wenigstens 4,0 Gew.-% elementares Iod, bezogen auf das als Feststoff gerechnete Polyvinylpyrrolidon, vermischt, dadurch gekennzeichnet, dass zum Zeitpunkt des Vermischens die Konzentration  $c$  des wässrigen Polyvinylpyrrolidons, bezogen auf die Gesamtmenge aus Polyvinylpyrrolidon und Wasser, und der K-Wert des Polyvinylpyrrolidons der folgenden Relation gehorcht:

$$c > 100 \times [0,1 + 8 : (K + 5)]$$

15

wobei  $c$  in Gew.-% angegeben ist und der K-Wert nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 100 liegt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
20 das Gemisch über einen Zeitraum von 30 Minuten bis 15 Stunden auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 110 °C erwärmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das Vermischen in Gegenwart eines Reduktionsmittels  
25 durchführt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel ausgewählt ist unter Ameisensäure, Oxalsäure, den Estern und Salzen der Ameisen- und der Oxalsäure sowie den Amiden der Kohlensäure, der Ameisensäure und der Oxalsäure.  
30
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man die Polyvinylpyrrolidon-Lösung und gegebenenfalls wenigstens einen Teil des Reduktionsmittels vorlegt, das Gemisch gegebenenfalls erwärmt und anschließend Iod zugibt.  
35
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Polyvinylpyrrolidon-Lösung eines Polyvinylpyrrolidons mit einem K-Wert  $> 27$  und einem Polyvinylpyrrolidon-Gehalt von  $> 35$  Gew.-% einsetzt.  
40

45

## 16

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das in der Lösung enthaltene Polyvinylpyrrolidon-Iod einen Gehalt an verfügbarem Iod von wenigstens 4 Gew.-% aufweist.

5

8. Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

10

9. Festes Polyvinylpyrrolidon-Iod, erhältlich durch Entfernen des Wassers und anderer flüchtiger Bestandteile aus einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung, wie in Anspruch 8 definiert.

15

10. Verwendung einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung wie in Anspruch 8 definiert oder von festem Polyvinylpyrrolidon-Iod wie in Anspruch 9 definiert, zur Herstellung von Mitteln zur Desinfektion, Feindesinfektion oder zur Wundbehandlung.

20

11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung von Wundauflagen.

25

12. Feindesinfektionsmittel, enthaltend eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung wie in Anspruch 8 definiert oder festes Polyvinylpyrrolidon-Iod wie in Anspruch 9 definiert.

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/09051

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A01N59/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

A	EP 0 027 613 A (BASF AG) 29 April 1981 (1981-04-29) cited in the application claims page 7, last paragraph -----	1-12
---	---	------

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2001

Date of mailing of the international search report

20/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Decorte, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0027613 A	29-04-1981	DE 2942179 A	07-05-1981
		AT 2107 T	15-01-1983
		CA 1158798 A	13-12-1983
		DE 3061514 D	03-02-1983
		JP 1509893 C	26-07-1989
		JP 56065006 A	02-06-1981
		JP 63060762 B	25-11-1988
		US 4402937 A	06-09-1983

---

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A01N59/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 027 613 A (BASF AG) 29. April 1981 (1981-04-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 7, letzter Absatz -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Decorte, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09051

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0027613 A	29-04-1981	DE 2942179 A	07-05-1981
		AT 2107 T	15-01-1983
		CA 1158798 A	13-12-1983
		DE 3061514 D	03-02-1983
		JP 1509893 C	26-07-1989
		JP 56065006 A	02-06-1981
		JP 63060762 B	25-11-1988
		US 4402937 A	06-09-1983
<hr/>			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/31535

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/62 A61K31/138

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 391 518 A (KINAFORM TECHNOLOGY INC) 10 October 1990 (1990-10-10) page 2, line 4 - line 5 page 3, line 54 - line 57 page 4, line 4 - line 20 page 4, line 26 - page 5, line 23 page 5, line 33 page 5, line 39 - line 51 page 6, line 10 - line 12 example 4	1-25
Y	US 4 780 318 A (APPELGREN C HENRY ET AL) 25 October 1988 (1988-10-25) column 1, line 58 - column 2, line 19 column 2, line 38 column 2, line 49 - line 52 column 3, line 1 - line 6 column 3, line 23 - line 58	1-25

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2003

Date of mailing of the international search report

03/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/31535

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 138 475 A (MCAINSH JAMES ET AL) 6 February 1979 (1979-02-06) the whole document -----	1-25

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-25 (all partially)

Present claims 1-25 relate to a dosage form defined by reference to a desirable characteristic or property, namely a certain dissolution profile indicated in claims 1-3. The claims cover all compositions having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compositions. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the composition by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to dosage forms comprising core particles of propranolol, surrounded by a first inner ethylcellulose membrane and a second outer membrane comprising a mixture of ethylcellulose and an enteric polymer (mentioned on page 9, line 1-3 of the description).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/31535

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 21-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-25 (all partially)  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/31535

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0391518	A	10-10-1990	US 5026559 A	25-06-1991
			AU 622526 B2	09-04-1992
			AU 5079290 A	04-10-1990
			DE 69003568 D1	04-11-1993
			DE 69003568 T2	10-02-1994
			EP 0391518 A2	10-10-1990
			HU 74088 A2	28-11-1996
			JP 2289512 A	29-11-1990
			MX 166703 B	28-01-1993
US 4780318	A	25-10-1988	SE 457505 B	09-01-1989
			AT 46080 T	15-09-1989
			AT 77077 T	15-06-1992
			DE 3572767 D1	12-10-1989
			DE 3586206 D1	16-07-1992
			DE 3586206 T2	24-12-1992
			EP 0148811 A1	17-07-1985
			EP 0293347 A1	30-11-1988
			HK 24995 A	03-03-1995
			SE 8400085 A	11-07-1985
			SE 462529 B	09-07-1990
			SE 8600202 A	17-01-1986
			SG 2295 G	16-06-1995
			US 5001161 A	19-03-1991
			US 5081154 A	14-01-1992
US 4138475	A	06-02-1979	GB 1561204 A	13-02-1980
			AU 510215 B2	12-06-1980
			AU 2861477 A	15-03-1979
			BE 859288 A1	30-03-1978
			CA 1100040 A1	28-04-1981
			CH 638399 A5	30-09-1983
			DE 2740286 A1	07-12-1978
			DK 244378 A ,B,	02-12-1978
			FR 2392667 A1	29-12-1978
			HK 10381 A	27-03-1981
			IE 45578 B1	06-10-1982
			IL 52914 A	30-06-1980
			JP 1148507 C	26-05-1983
			JP 54059315 A	12-05-1979
			JP 57040804 B	30-08-1982
			KE 3120 A	10-04-1981
			MY 34681 A	31-12-1981
			NL 7805510 A	05-12-1978
			NO 773293 A	04-12-1978
			NZ 185101 A	28-03-1979
			SE 7806446 A	02-12-1978
			ZA 7705370 A	31-01-1979

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



PCT US 02/31535

## CLAIMS

1. A pharmaceutical dosage form comprising timed, sustained release (TSR) beads, wherein said TSR beads comprise:

- a. a core particle comprising propranolol or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b. a first membrane comprising ethylcellulose surrounding said core to sustain drug release; and
- c. a second outer membrane comprising a mixture of ethylcellulose and an enteric polymer, said second membrane providing a lag time before drug release;
- d. wherein said TSR beads when tested in a USP type II apparatus at 50 rpm using a 2-stage dissolution medium (first two hours in 700 ml 0.1N HCl at 37°C followed by dissolution in a pH of 6.8 obtained by the addition of 200 ML of pH modifier) exhibit a dissolution profile substantially corresponding to the following pattern:

after 2 hours, 0-20% of the total propranolol is released;

after 4 hours, 5-35% of the total propranolol is released;

after 6 hours, 10-60% of the total propranolol is released;

after 10 hours, 40-90% of the total propranolol is released; and

after 16 hours, not less than 60% of the total propranolol is released.

2. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1, wherein said dissolution profile substantially corresponds to the following pattern:

after 2 hours, 0-10% of the total propranolol is released;

after 4 hours, 5-25% of the total propranolol is released;

after 6 hours, 20-45% of the total propranolol is released;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

after 10 hours, 50-80% of the total propranolol is released; and

after 16 hours, not less than 70% of the total propranolol is released.

3. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 2, wherein the dissolution profile substantially corresponds to the following pattern:

after 2 hours, 0-5% of the total propranolol is released;

after 4 hours, 5-15% of the total propranolol is released;

after 6 hours, 25-35% of the total propranolol is released;

after 10 hours, 55-70% of the total propranolol is released; and

after 16 hours, not less than 75% of the total propranolol is released.

4. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1, wherein the core particle is a non-pareil sugar seed coated with propranolol in a polymeric binder or the core particle is particle prepared by granulation and milling or extrusion/spheronization to form a core particle containing propranolol.

5. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein said enteric polymer is selected from the group consisting of esters of cellulose, polyvinyl acetate phthalate, pH-sensitive methacrylic acid-methylmethacrylate copolymers, shellac and derivatives thereof.

6. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 5 wherein said enteric polymer is selected from the group consisting of cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose succinate and combinations thereof.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

7. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein at least one of said first and second membranes further comprises a plasticizer.

8. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 7 wherein said plasticizer is selected from the group consisting of triacetin, tributyl citrate, tri-ethyl citrate, acetyl tri-n-butyl citrate, diethyl phthalate, dibutyl sebacate, polyethylene glycol, polypropylene glycol, castor oil and acetylated mono- and di-glycerides and mixtures thereof.

9. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein said ethylcellulose and said enteric polymers are present in said outer membrane at a ratio from 10:1 to 1:2.

10. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 9 wherein said ratio of ethylcellulose to enteric polymer is from 2:1 to 1:1.

11. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 10 wherein said enteric polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

12. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 11 wherein said ratio is approximately 1:1.

13. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein said dosage form further comprises immediate release (IR) beads, said IR beads comprising a core particle comprising propranolol.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

14. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 13 wherein said IR beads provide a loading dose by releasing substantially all of the propranolol contained in said IR beads within the first hour after administration of the dosage form.

15. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein the total coating weight of said membranes is from about 10 to 60% of the total weight of said TSR beads.

16. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 15 wherein said first membrane comprises from about 1.5 to 4% of the total weight of said TSR beads and said second membrane comprises from about 10 to 56% of the total weight of said TSR beads.

17. A pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein said dosage form contains a total of from 80mg to 160mg propranolol or pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A method for the preparation of the dosage form of claim 1, comprising the steps of:

- a. preparing a propranolol-containing core;
- b. coating said core with a plasticized ethylcellulose to form an ethylcellulose membrane around said core;
- c. coating said ethylcellulose coated core with a mixture of plasticized ethylcellulose and an enteric polymer to form a Timed, Sustained Release (TSR) coated drug particle; and
- d. filling capsules with said TSR beads.

THIS PAGE RI ANK 115270



19. The method of claim 18 wherein said propranolol-containing core is produced by coating a particle selected from the group consisting of non-pareil seeds, acidic buffer crystals and alkaline buffer crystals with a water soluble film-forming composition comprising propranolol and a polymeric binder.

20. The method of claim 18 wherein said propranolol-containing core is produced by granulating and milling and/or by extrusion and spheronization of a polymer composition containing propranolol.

21. A method of providing a patient with a timed, sustained release of propranolol which comprises administering to said patient a dosage form of claim 1.

22. The method according to claim 21, wherein said dosage form is administered orally.

23. The method according to claim 22, wherein said dosage form is administered in the late evening.

24. The method according to claim 22, wherein said dosage form provides a therapeutically effective amount of propranolol by early morning and thereafter provides for sustained release of therapeutic amounts of propranolol.

25. The method according to claim 21, wherein said dosage form provides a  $T_{max}$  at about 12 hours after administration of said dosage form.

**THIS PAGE BLANK (11/15/70)**

## ABSTRACT

A unit dosage form, such as a capsule or the like for delivering drugs into the body in a circadian release fashion, is comprising of one or more populations of propranolol-containing particles (beads, pellets, granules, etc.). Each bead population exhibits a pre-designed rapid or sustained release profile with or without a predetermined lag time of 3 to 5 hours. Such a circadian rhythm release cardiovascular drug delivery system is designed to provide a plasma concentration – time profile, which varies according to physiological need during the day, i.e., mimicking the circadian rhythm and severity/manifestation of a cardiovascular disease, predicted based on pharmaco-kinetic and pharmaco-dynamic considerations and *in vitro/in vivo* correlations.

**THIS PAGE BLANK (USDTA)**